

les cahiers de

# L'INRIA

Rendez-vous avec les sciences et technologies de l'information et de la communication

## MODÉLISATION BIOMÉDICALE

# Des neurosciences à la neuroendocrinologie

**Les neurones sont connus pour leur rôle dans le traitement de l'information *via* des signaux électriques. On sait moins que certains d'entre eux sécrètent des signaux hormonaux et agissent à distance sur leurs cellules cibles : un chapitre des neurosciences encore peu exploré.**

Les neurones capables de sécréter des hormones se trouvent principalement dans l'hypothalamus, le centre de contrôle des grandes fonctions de l'organisme (croissance, développement, métabolisme, reproduction). C'est la pièce maîtresse de l'architecture des axes neuro-endocriniens, qui impliquent aussi l'hypophyse et des organes périphériques spécifiques pour chacun de ces axes. Dans le cas de l'axe gonadotrope, qui contrôle la fonction de reproduction, les organes cibles sont les gonades : ovaires chez la femelle, testicules chez le mâle. Comprendre la dynamique complexe des interactions en jeu au sein de cet axe, qui implique diverses échelles de temps et d'espace, est un véritable défi, que la modélisation mathématique peut aider à relever.

Le chef d'orchestre de l'axe gonadotrope est une hormone de nature peptidique libérée par des neurones hypothalamiques, la gonadolibérine (plus communément appelée GnRH pour *Gonadotropin Releasing Hormone*). La GnRH est libérée dans le système capillaire reliant l'hypothalamus à l'hypophyse (voir la figure). Elle stimule, de manière différentielle, la production de deux autres hormones, de nature glyco-protéique, par les cellules hypophysaires : les gonadotrophines (l'hormone folliculo-stimulante ou FSH, pour *Follicle Stimulating Hormone*), et l'hormone lutéinisante ou LH, pour *Luteinizing Hormone*. Ces

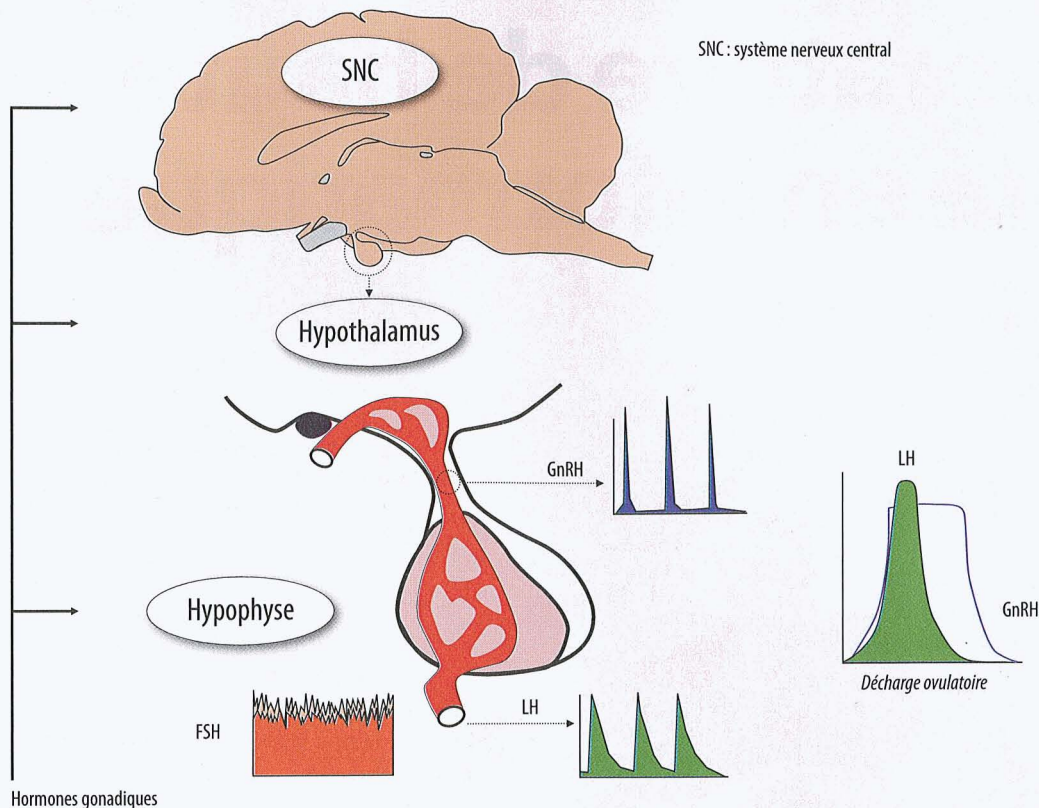
gonadotrophines sont sécrétées dans la circulation sanguine générale et vont agir sur les cellules cibles des gonades, qui ont à la fois un rôle glandulaire et un rôle de soutien de la gamétogenèse (production de gamètes).

Le profil dynamique de sécrétion des hormones hypothalamiques, et en particulier de la GnRH, est tout à fait remarquable. Cette hormone a un rythme de sécrétion périodique : on parle de sécrétion pulsatile. Cette périodicité est caractérisée par la survenue d'événements de sécrétion appelés pulses, séparés par des phases de « silence ». L'intervalle entre pulses détermine la fréquence de pulsatilité, celle-ci étant constante chez le mâle tandis qu'elle évolue chez la femelle sous l'action des hormones produites par l'ovaire au cours du cycle ovarien. Par ailleurs, à chaque cycle ovarien, le profil de sécrétion change de manière drastique quand se produit la décharge de GnRH, qui libère une quantité massive d'hormone à l'origine de la décharge ovulatoire de LH et de l'ovulation.

Parmi les nombreuses questions de recherche posées par le système neuro-endocrinien à GnRH, deux sont particulièrement fascinantes. La première porte sur les dynamiques individuelles des neurones : comment se synchronisent-elles pour aboutir à la sécrétion de pulses bien différenciés, résultats de l'activité sécrétoire au niveau d'un réseau de neurones ? La seconde concerne la dynamique du réseau de neurones à GnRH : comment se produit la transition entre régime pulsatile et décharge, et comment s'exerce le contrôle des hormones ovariennes sur cette transition ?

Ces questions peuvent être étudiées par des approches expérimentales mais également, de manière complémentaire, par des approches de modélisation mathématique. C'est une telle approche que nous avons choisie pour comprendre le contrôle de l'alternance entre sécrétion pulsatile et décharge. Nous avons construit un modèle représentant l'activité sécrétoire de la population de neurones à GnRH, sous le contrôle exercé par une population de neurones régulateurs. Ces neurones régula-





© DANIELLE MONNAUX

Ce schéma représente un diagramme synthétique de l'axe gonadotrope, qui contrôle la fonction de reproduction. Une neurohormone, la gonadolibérine (plus connue sous le nom de GnRH), est sécrétée au niveau de l'hypothalamus. Elle est transportée via un réseau sanguin vers l'hypophyse, où elle stimule la production de deux autres hormones : la FSH et la LH. Celles-ci, transportées par la circulation sanguine générale, agissent sur les cellules cibles des gonades (ovaires chez la femelle, testicules chez le mâle) et soutiendront en particulier la gamétogenèse. En retour, les hormones gonadiques influencent à la fois la sécrétion de GnRH et celle de FSH et LH.

teurs traitent en effet le signal émanant des hormones ovariennes et le relaient aux neurones à GnRH. Ce modèle s'inscrit dans le formalisme des systèmes dynamiques et des dynamiques lentes-rapides, caractérisées par des interactions entre différentes échelles de temps.

Il s'agissait tout d'abord d'obtenir un comportement qualitatif donné, ce comportement étant exprimé en terme de séquence temporelle (alternance régime pulsatile/décharge et modulations de fréquence au sein du régime pulsatile). Il s'agissait ensuite de se plier aux exigences d'un cahier des charges quantitatif précis<sup>(1,2)</sup>. Les spécifications de ce cahier des charges énoncent principalement des conditions sur différents ratios (d'amplitude, de fréquence et de durée) entre les différents épisodes sécrétoires : il synthétise la connaissance disponible sous une forme éparse et permet d'adapter le même modèle à différentes espèces.

Nous nous sommes particulièrement intéressés à deux espèces, le mouton et le singe macaque, car ce sont les seules chez lesquelles nous disposons de mesures de GnRH prélevé directement dans le système porte hypophysaire (le système capillaire reliant l'hypothalamus à l'hypophyse). Les résultats (obtenus en faisant appel aux théories des bifurcations et des perturbations singulières) ont conduit à proposer un modèle compact mais conservant toute la richesse et la complexité de comportement du système GnRH. Ils permettent de reconstituer le profil de sécrétion complet de GnRH au cours d'un cycle ovarien et de reproduire *in silico* différentes expériences de perturbation de la décharge et d'administration d'hormones ovariennes pendant le régime pulsatile<sup>(3)</sup>.

Par ailleurs, ce modèle constitue un générateur numérique à GnRH, qui peut notamment être utilisé comme brique de

construction d'un modèle plus large impliquant les autres niveaux de l'axe gonadotrope (hypophyse et gonades) et comme source de données pour étudier l'influence d'autres facteurs, comme celle de la photopériode ou de la nutrition, sur la sécrétion de GnRH.

Au-delà de leur portée fondamentale, ces recherches sont aussi liées à des enjeux applicatifs, tels que l'amélioration des protocoles de maîtrise du cycle ovarien, qui est au cœur des biotechnologies de la reproduction. Les retombées en sont multiples, aussi bien pour l'espèce humaine (traitement de l'infertilité d'origine anovulatoire ou dysovulatoire) que pour les animaux domestiques (diffusion du progrès génétique par la voie femelle) et les animaux sauvages (préservation de la biodiversité).

En 1977, Roger Guillemin et Andrew Schally ont obtenu le prix Nobel de Physiologie/Médecine pour leurs découvertes concernant la production d'hormones peptidiques dans le cerveau (dont le GnRH), tandis que Rosalyn Yalow était parallèlement récompensée pour sa mise au point des dosages radioimmunologiques des hormones peptidiques. Près de 35 ans plus tard, les peptides neuronaux gardent bien de leurs mystères, et la confrontation de la neuroendocrinologie aux concepts et méthodes mathématiques n'en est qu'à ses débuts...

**Frédérique Clément**, directrice de recherche dans l'équipe-projet SISYPHE (Inria Paris-Rocquencourt), est responsable de l'action d'envergure REGATE, qui associe l'Inria et l'Inra, ainsi que des partenaires académiques nationaux et internationaux, sur des thématiques à la frontière entre mathématiques appliquées, théorie du contrôle et informatique, d'un côté, physiologie, endocrinologie et biologie cellulaire, de l'autre.

<sup>(1)</sup> F. Clément et J.-P. François, «Mathematical modeling of the GnRH-pulse and surge generator», *SIAM Journal on Applied Dynamical Systems*, 6 (2), pp. 441-456, 2007.

<sup>(2)</sup> F. Clément et A. Vidal, «Foliation-based parameter tuning in a model of the GnRH pulse and surge generator», *SIAM Journal on Applied Dynamical Systems*, 8 (4), pp. 1591-1631, 2009.

<sup>(3)</sup> A. Vidal et F. Clément, «A dynamical model for the control of the GnRH neuro-secretory system», *Journal of Neuroendocrinology*, 22 (12), pp 1215-1324, 2010.